Aus dem Pharmakologischen Institut
der Westfälischen Wilhelms-Universität Münster / Westf.
Direktor: Professor Dr. L. Lendle

Die Einwirkung von Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodkali auf die Milchsäurebildung im überlebenden Gewebe.

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung der medizinischen Doktorwürde
der Hohen Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster in Westf.

vorgelegt von
Hans Fromm
aus Greven

1937

Druckausführung: Buchdruckerei Franz Grube, Werne a. d. Lippe

Dekan: Professor Dr. K. W. Jötten

Referent: Privatdozent Dr. med. et phil. W. Haarmann

Korreferent: Professor Dr. L. Lendle

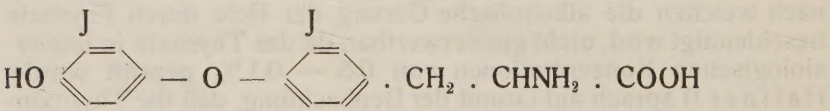
R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Gedruckt mit Genehmigung der Medizinischen Fakultät
der Westfälischen Wilhelms-Universität zu Münster / Westf.

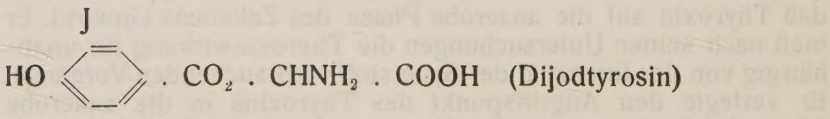
Die direkt oxydationssteigernde Wirkung des Thyroxin wurde erst in jüngster Zeit nachgewiesen. Die Annahme, daß das Thyroxin nur auf vorbereitende anoxybiotische Vorgänge einwirkt und daß infolgedessen die Oxydationssteigerung nur dann auftrete, wenn Gelegenheit zum Zustandekommen der Thyroxinwirkung auf diese Gruppe von Vorgängen gegeben sei, wird von Haffner[1]) vertreten. Als Beweis für seine Auffassung führte er unter anderem eine Steigerung des Milchsäuregehaltes von Kaulquappen nach Thyroxinvorbehandlung an. Mansfeld[2]) schloß sich neuerdings seinen Ausführungen an. Er hebt in seinen Arbeiten als wichtige Tatsache hervor, daß das Thyroxin in der Oxydationsphase selbst unwirksam ist und daß es in den Zellen auf einen anaeroben Prozeß seine Wirkung entfalte und dieses erst sekundär eine Beschleunigung des Sauerstoffverbrauches ist. Für ihn waren die Untersuchungsangaben von Abderhalden[3]), nach welchen die alkoholische Gärung der Hefe durch Thyroxin beschleunigt wird, nicht gut verwertbar, da das Thyroxin in unphysiologischen Konzentrationen von 0,5 — 0,1 % geprüft wurde. Haffner[1]) sprach auf Grund der Beobachtung, daß die Thyroxinwirkung auf die Beschleunigung der Metamorphose von Kaulquappen durch Blausäure nicht gehemmt wird die Hypothese aus, daß Thyroxin auf die anaerobe Phase des Zellebens einwirkt. Er hielt nach seinen Untersuchungen die Thyroxinwirkung für unabhängig von der Intensität der Sauerstoff verbrauchenden Vorgänge. Er verlegte den Angriffspunkt des Thyroxins in die anaerobe Phase des Stoffwechsels. Die Beschleunigung der Dehydrierungsvorgänge, wie sie von Lipschitz und Adler[4]) mit der Methode der Nitrobenzolreduktion und von Ahlgreen[5]) mit der Methode der Methylenblauentfärbung nachgewiesen worden ist, ist ein

[1]) Haffner: Klin. Wo. 1927, S. 1932
[2]) Mansfeld: ebenda 1935, S. 884, Nr. 14
[3]) Abderhalden: Fermentforschung 6, 149, 1922
[4]) Lipschitz und Adler: Arch. f. exp. Path. und Pharm. 95, 181, 1922
[5]) Ahlgreen: Skand. Arch. 47, 1925, Suppl.

weiteres Beispiel, daß die anoxybiotischen Prozesse durch Thyroxin beschleunigt werden. Die Beeinflussung der anaeroben Spaltungsvorgänge im Gewebe weist auch Herr[6]) am Phosphatstoffwechsel bereits in geringen Konzentrationen nach. Die Wirkung auf die Glyzerin- und Hexosediphosphorsäurespaltung ist weitgehendst abhängig von der Konzentration des Thyroxins und äußerst sich bereits bei sehr hohen Thyroxinverdünnungen in einer erheblichen Steigerung der Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat. Eine Stütze der Mansfeld'schen Ansichten lag darin, daß es bisher nicht gelungen war, am überlebenden Gewebe eine vermehrte Sauerstoffzehrung unter der Thyroxinwirkung festzustellen. Erst in letzter Zeit ist dieser Nachweis von Haarmann und seinen Mitarbeitern Dickel[7]) und Wulff[8]) erbracht worden. Der gesteigerte Sauerstoffverbrauch als klinischer Ausdruck einer Hyperthyreose ist somit durch die Untersuchungen am lebenden Gewebe als unmittelbare Zellwirkung verständlich gemacht worden. Daher war es von besonderem Interesse, die therapeutisch bei der Basedowbehandlung verwandten Mittel wie vor allem Dijodtyrosin und Jodkalium am überlebenden Gewebe mit der Zellwirkung des Thyroxin zu vergleichen. In diesem Zusammenhang dürfte auch über die chemische Konstitution der beiden in der Schilddrüse gebildeten Hormone Thyroxin und Dijodtyrosin gesprochen werden. Das Dijodtyrosin unterscheidet sich vom Thyroxin hauptsächlich durch das Fehlen des zweiten aromatischen Ringes,



(Thyroxin)



(Dijodtyrosin)

sodaß also chemisch zwischen beiden Stoffen nahe Beziehungen bestehen. Abelin[9]) hat einen gewissen Antagonismus der Thyroxin- und Dijodtyrosinwirkung beweisen können. Die Hauptcharakteristika einer Hyperthyreose Grundumsatzerhöhung, Über-

[6]) Herr: Inaugural-Dissertation, Münster 1934
[7]) Dickel: Inaugural-Dissertation, Münster 1934
[8]) Wulff: ebenda 1934
[9]) Abelin: Klin. Wo. 10, 2205, 1931

erregbarkeit, Unfähigkeit zur Leberglykogensynthese als Folge einer vermehrten Thyroxinausscheidung werden nach Abelin [10]) durch Dijodtyrosin ausgeglichen bzw. gebessert. Tierexperimentellen Untersuchungen gleichen sich rein therapeutische Erfolge bei der Behandlung des Basedow an. Nach Abelin [11]) beruht die Krankheitserscheinung des Hyperthyreoidismus auf einem gestörten Gleichgewicht des Antagonismus Thyroxin und Dijodtyrosin zugunsten des Thyroxins. Da eine Steigerung des Grundumsatzes als Wirkung des Thyroxin bekannt ist, müßte Dijodtyrosin in senkendem Sinne wirken. In älteren Arbeiten konnte Abelin [12]) eine wesentliche Beeinflussung des Grundumsatzes nicht nachweisen, andere wie De Caro und Giani [13]) fanden bei bestimmten Dosen des Dijodtyrosin sogar eine gewisse Steigerung des Grundumsatzes mit nachfolgender später einsetzender Verminderung. Gegenüber diesen negativen Ergebnissen am Gesamtorganismus konnte Eucker [14]) an überlebendem Gewebe eine Beeinflussung der Sauerstoffzehrung bereits in den stärksten Verdünnungen nachweisen, die ihren Ausdruck in einer Hemmung der Sauerstoffaufnahme fand. Die Dijodtyrosinwirkung war beim Skelettmuskel der von Eucker verwandten drei verschiedenen Tierarten zwar ungleich, zeigte jedoch in allen Versuchen höhere Tendenz zur Hemmung, und zwar dies nicht bei bestimmten Konzentrationen, sondern bei hohen Verdünnungen von 1.10^{-13} und 1.10^{-14}. Nach seiner Arbeit zeigt es sich, daß besonders für die stärkeren Verdünnungen des Dijodtyrosin die Abelin'sche Ansicht berechtigt ist, da nach Haarmann, Dickel und Wulff etwa im gleichen Verdünnungsbereich Thyroxin die Sauerstoffzehrung steigert. Ein genauer Antagonismus wurde von Eucker zwischen Thyroxin und Dijodtyrosin nur bei der Oxydation der Glukose durch Hirngewebe gefunden. Eine Steigerung des Sauerstoffverbrauches durch Thyroxin in einem Konzentrationsbereich von 1.10^{-16} — 1.10^{-14} entspricht hier einer Hemmung der Glukoseoxydation durch Dijodtyrosin. Die Wirkung der beiden Stoffe ist also genau entgegengesetzt. Bei der Oxydation der Bernsteinsäure durch Skelettmuskulatur besteht nur in starker Verdünnung ein Antagonismus gegenüber dem Thyroxin, nicht in hohen Konzentrationen. Auch beim Abbau der Hexosediphosphorsäure ließ sich kein Antagonismus erkennen, indem die Wirkungen beider Hormone bei bestimmter Konzentration beinahe übereinstimmte. Eucker fand

---

[10]) Abelin: Klin. Wo. 11, 2103, 1932
[11]) Abelin: Biochem. Z. 233, 483, 1931
[12]) Abelin: ebenda 138, 161, 1923
[13]) De Caro und Giani: Arch. f. exp. Path. und Pharm 173, 398, 1933
[14]) Eucker: Inaugural-Dissertation, Münster 1934

also für Thyroxin und Dijodtyrosin bei gewisser Dosierung einen Syn- bzw. Antagonismus. Der Reaktionsablauf bei der von ihm durchgeprüften Atmung von Leber, Muskel und Herz war mehrphasig. Im gleichen Konzentrationsbereich beider Substanzen traten bei verschiedenen Tieren verschiedene Maxima und Minima der Sauerstoffwerte auf. Ploenes[15]) konnte bei einer Untersuchung der beiden Schilddrüsensubstanzen auf eine Reihe von Dehydrierungsvorgängen eine antagonistische Wirkung nicht feststellen. Helmert[16]) berichtet bei der Untersuchung der Beinflussung des Dijodtyrosin über die Phosphatabspaltung aus Hexosediphosphat und Glyzerinphosphat. Die Wirkungsweise einer Konzentrationsreihe des Dijodtyrosin zeigte dabei mehrere Maxima und Minima der Phosphatwerte, also einen wellenförmigen Verlauf. Die Ergebnisse sprachen, verglichen mit der Thyroxinwirkung in manchen Fällen bei bestimmten Dosen für einen Antagonismus. Eine Beeinflussung der Jodide auf die Dehydrierungsvorgänge im Gewebe prüfte Schulte-Hostedde[17]) und sah je nach der Konzentration eine Steigerung bzw. Hemmung der Dehydrierung. Die Wirkung des Jod war je nach Art der zur Untersuchung verwandten Gewebe verschieden. Die Einwirkung des Jodkali auf die Spaltung von organischen Phosphorsäuren wurde in einer Arbeit aus dem hiesigen Institut von Herzig[18]) abgehandelt. Er wies eine starke Beeinflussung des Phosphatstoffwechsels nach. Die Zerlegung der Glyzerin- und Hexosediphosphorsäure, besonders in Skelettmuskel und Niere, wurde durch Jodkali beschleunigt, während bei der Zerlegung der Glyzerinphosphorsäure bei Leber eine starke Hemmung eintrat. Die Phosphatabspaltung im Muskel, weniger in Niere und Leber, betrug sogar über 50%. Die Wirkungsweise des Jod war wellenförmig, sodaß zwischen stark steigernden Konzentrationen solche ohne oder mit nur geringer Wirkung liegen. Im ganzen konnte Herzig eine Verschlechterung des Phosphatstoffwechsels, ausgenommen die Hydrolyse von Glyzerinphosphorsäure durch Leber nicht nachweisen. Nach Lauten[19]) ist die Jodwirkung schon in stärksten Verdünnungen nachweisbar. Die Oxydationen sind je nach der Konzentration gesteigert bzw. gehemmt. Die maximalen Wirkungsweisen bei der Sauerstoffzehrung liegen bei sämtlichen Versuchen einheitlich bei Verdünnungen von 1.10^{-17}, 1.10^{-12}, 1.10^{-8} — 1.10^{-6}. Die Steigerung der Sauerstoffzehrung war im ganzen nicht hoch, schwankte um

---

[15]) Ploenes: Inaugural-Dissertation, Münster 1933
[16]) Helmert: Inaugural-Dissertation, Münster 1934
[17]) Schulte-Hostede: ebenda 1932
[18]) Herzig: ebenda 1934
[19]) Lauten: Inaugural-Dissertation, Münster 1935

5 — 10%. Die Hemmungen überwogen genüber den Steigerungen. Es traten Hemmungen bis zu 30% auf, sodaß grundsätzlich von der Jodwirkung als einer die Sauerstoffatmung herabsetzenden gesprochen werden konnte Die Untersuchungen von Lauten und Herzig auf die praktische Therapie des Hyperthyreoidismus übertragen, zeigen, daß eine Jodmedikation beim Basedow je nach der auf den Organismus eingestellten Dosierung verschlechternd oder verbessernd wirken kann.

Im Zusammenhang mit den angeführten Ergebnissen wurde in der vorliegenden Arbeit geprüft, inwiefern eine Beeinflussung des intermediären Stoffwechsels speziell der Milchsäurebildung aus zum überlebenden Gewebe zugesetzten Kohlenhydraten durch Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodkali vorliegt. Für das Jodkali liegen Untersuchungen bereits von H. Haake[20]) vor. Er fand je nach der Jodkonzentration eine Beschleunigung oder Hemmung der Milchsäurebildung aus Glykogen und Hexosediphosphat und zwar das Optimum der Steigerung im Konzentrationsbereich 1.10^{-7} — 1.10^{-11}. Höhere Konzentrationen hemmten. Nach den vorliegenden Untersuchungen reichten seine Konzentrationsreihen aber nicht aus, da am überlebenden Gewebe bei den wesentlich höheren Verdünnungen erst die stärksten Steigerungen des Zellstoffwechsels beobachtet wurden.

Versuchsanordnung.

Die Organe (Skelettmuskel, Herzmuskel, Hirn, Leber) von Kaninchen, Hund und Rind wurden in der im Institut üblichen von Haarmann[21]) angegebenen Weise durch eine Fleischmaschine zerkleinert. Von dem so gewonnenen Gewebsbrei wurden gleiche Mengen genau abgewogen und in Glaskölbchen gebracht. Die Versuchsansätze enthielten die abgewogene Gewebsmenge, 20 ccm Phosphatpufferlösung m/75, $P_H = 7{,}0$ und 20 ccm Wasser (Nullversuch), bzw. 10 ccm Wasser und 10 ccm 1%iger Glukose- oder Stärkelösungen (lösliche Stärke) als Kontrolle (nach Haarmanns Untersuchungen verarbeitet tierisches Gewebe die Stärke in gleicher Weise wie das Glykogen). Von den Kontrollversuchen unterscheiden sich die Hauptversuche dadurch, daß statt 10 ccm Wasser die zu untersuchenden Jodverbindungen in den verschiedenen Konzentrationen zugesetzt wurden. Die Gesamtansätze enthielten dann 0,2% Glukose bzw. Stärke. In jeder Versuchsreihe

[20]) Haake, H.: Inaugural-Dissertation, Münster 1934
[21]) Haarmann: Biochem. Z. Bd. 255, S. 105, 1932

wurde eine Probe sofort auf Milchsäure und Zucker verarbeitet (direkter Versuch). Die übrigen Ansätze wurden evakuiert und kamen drei Stunden zur Digestion in ein Wasserbad von 38° C. Die Bestimmung der Milchsäure erfolgte nach der Vorschrift Haarmanns in folgender Weise: die Versuchsansätze wurden zur Bestimmung der Milchsäure durch Fällung mit 10 ccm Sublimatlösung und 15 ccm Salzsäure nach Schenck enteiweißt. Die Sublimatlösung wurde durch Auflösung von 200 g Sublimat und 100 g Kochsalz zu einem Liter Wasser, die Salzsäure durch Verdünnen konzentrierter Salzsäure mit Wasser auf das 10fache hergestellt. Zur Extraktion der Milchsäure aus dem Gewebe wurde 1 Std. stehen gelassen, da durch Kontrolluntersuchungen festgestellt werden konnte, daß bereits nach 1 Std. dieselben Milchsäurewerte erhalten werden wie nach 6 oder 24 Stunden. Die überschüssigen Quecksilbersalze im Filtrat wurden durch NaOH ausgefällt. Die Milchsäure wurde nach Entfernung der Kohlenhydrate mittels Kupfer-Kalkfällung nach dem Verfahren von Friedemann, Cotonio und Shaffer[22]) bestimmt. Bei der Bestimmung der reduzierenden Kohlenhydrate wurde als Enteiweißungsmittel Zinkhydroxyd genommen. Die Versuchsansätze wurden durch einen Trichter in einen Meßkolben von 200 ccm gespült, dann nach Zusatz von 10 ccm 50%iger Zinksulfatlösung und Phenolphtalein mit 33%iger Natronlauge bis zur schwachen Rotfärbung des Phenolphthaleins versetzt. Der Überschuß von Natronlauge wurde durch einige Tropfen Zinksulfatlösung entfernt bis zum Verschwinden der Rotfärbung, mit Wasser bis zur Marke ergänzt und nach öfterem kräftigem Umschütteln nach 1 Std. auf einer Porzellannutsche fest abgesaugt. Die Kohlenhydratbestimmung wurde nach der Methode von Meissl-Allihn[23]) vorgenommen, die im Prinzip der Fehlingschen gleicht. Die Bestimmung des abgeschiedenen Cu_2O erfolgte nach Bertrand, woraus die Umrechnung nach Meissl-Allihn auf Glukose erfolgte. Zur Bestimmung der Milchsäure wurden in den restlichen 50 ccm Filtrat der Zinksulfat-Natronlauge-Fällung in einem Meßkolben von 200 ccm die Kohlenhydrate durch Kupfer-Kalkfällung entfernt.

[22]) Friedemann, Cotonio und Shaffer: J. of. biol. Chem. 73, 335, 359, 1927
[23]) Meissl-Allihn: Bujard-Baiers Hilfsbuch für Nahrungsmittelchemiker, Berlin, Springer 1920

Versuchsergebnisse.

Versuchsreihe 1.

Zunächst wurde geprüft, in welcher Weise das Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodkali die Milchsäurebildung aus Glykogen am Skelettmuskel des Kaninchens verändert. Nach den Versuchen von Haarmann[24]) baut der Skelettmuskel des Kaninchen Glykogen in reichlichem Umfange zur Milchsäure ab, Hundemuskel sehr erheblich schlechter. Der Skelettmuskel vom Kaninchen ist deshalb für diese Versuche besonders geeignet.

Die Versuchsergebnisse sind in der Tabelle 1 zusammengestellt. Es wurden drei Versuchsreihen angesetzt, in den ersten drei Spalten sind die Milchsäurewerte in mg auf 100 g Gewebe angegeben (mg %), in den nächsten Spalten die Milchsäurenachbildung auf den Kontrollversuch = 100 bezogen. Das Thyroxin ist in stärkeren Verdünnungen unwirksam, in mittleren Konzentrationen steigert es die Milchsäurebildung sehr erheblich. Maximale Milchsäurebildung tritt auf bei einer Konzentration von 10^{-13} bzw. 10^{-11}. Die Milchsäurebildung ist z. B. in Versuch 2 um maximal 42% gegenüber der Kontrolle gesteigert. Mit ansteigender Konzentration verschwindet die fördernde Thyroxinwirkung, es kann sogar wie im Versuch 1 bei der Konzentration 1.10^{-7} zu einer Hemmung der Milchsäurebildung kommen. Bei hohen Thyroxinkonzentrationen steigen die Milchsäurewerte wieder an.

Dijodtyrosin verhält sich ähnlich wie Thyroxin mit dem Unterschied, daß die maximalen Milchsäurewerte hier bei anderen Konzentrationen liegen. Wie in den Thyroxinversuchen so treten auch hier zwei Maxima der Milchsäurewerte auf, einmal bei mittleren, dann bei hohen Konzentrationen. Die Maxima liegen in den einzelnen Versuchen nicht bei den gleichen Verdünnungen, sondern schwanken zwischen 4 Zehnerpotenzen. In Versuch 1 liegen sie bei den Verdünnungen 1.10^{-13}, 1.10^{-15}, 1.10^{-17} bzw. bei 1.10^{-5}, 1.10^{-7}. Das Thyroxin ist in stärkeren Verdünnungen, die den physiologischen Konzentrationen entsprechen, dem Dijodtyrosin überlegen. Bei hohen toxischen Konzentrationen sind beide Schilddrüsenstoffe in ihrer Wirkungsstärke annähernd gleich. Wie das Thyroxin, so hemmt auch das Dijodtyrosin bei gewissen höheren Konzentrationen die Milchsäurebildung. Die Hemmungen sind nicht sehr stark und betragen maximal 10%. Wir dürfen also nach dem Ausfall unserer Versuche das Dijodtyrosin nicht als Antagonisten des Thyroxins betrachten.

---

[24]) Haarmann: Biochem. Z. 255, 103, 1932

Tabelle 1.

Skelettmuskel (Kaninchen).

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure			Milchsäurebildung: % der Kontrolle		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		579	483	492	0	0	0
Nullversuch		924	639	810	31	32	48
Kontrolle (Glykogen)		1682	975	1155	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-23}	1690	981	1142	101	101	98
	1.10^{-21}	1685	951	1115	100	95	94
	1.10^{-19}	1664	945	1162	98	94	101
	1.10^{-17}	1734	951	1177	103	95	103
	1.10^{-15}	1745	942	1218	106	94	109
	1.10^{-13}	1814	1180	1294	112	142	121
	1.10^{-11}	1845	1074	1230	115	120	111
	1.10^{-9}	1581	996	1179	91	104	104
	1.10^{-7}	1512	966	1125	85	99	95
	1.10^{-5}	1671	1098	1326	99	125	126
Dijodtyrosin	1.10^{-23}	1692	957	—	101	97	—
	1.10^{-21}	1678	960	1120	100	97	95
	1.10^{-19}	1684	999	1170	100	105	104
	1.10^{-17}	1708	1032	1284	102	111	119
	1.10^{-15}	1668	1048	1116	99	115	94
	1.10^{-13}	1764	1035	1149	107	112	99
	1.10^{-11}	1704	991	1089	102	103	90
	1.10^{-9}	1632	1001	1104	96	105	92
	1.10^{-7}	1626	1044	1308	95	114	123
	1.10^{-5}	1779	1119	1125	109	129	95
Jodkali	1.10^{-23}	1689	978	1164	100	101	102
	1.10^{-21}	1700	990	1113	102	103	94
	1.10^{-19}	1654	981	1110	98	101	94
	1.10^{-17}	1620	990	1116	95	103	94
	1.10^{-15}	1680	984	1275	100	102	118
	1.10^{-13}	1674	960	1074	99	97	88
	1.10^{-11}	1410	984	1086	76	102	89
	1.10^{-9}	1350	984	1200	70	102	107
	1.10^{-7}	1572	981	1269	90	101	117
	1.10^{-5}	1524	1035	1104	86	112	92

Die Wirkung des Jodkali weicht wesentlich von der Wirkung des Thyroxins und Dijodtyrosins ab. Es führt in Versuch 1 und 2 nicht zu einer gesteigerten Milchsäurebildung wie die beiden Schilddrüsensubstanzen. In den Konzentrationen 1.10^{-11} — 1.10^{-5}, besonders stark bei 1.10^{-11} und 1.10^{-9} hemmt das Jodkali in Versuch 1 die Milchsäurebildung aus Glykogen sehr stark, maximal um 30%. In der Verdünnung 1.10^{-11} hat das Thyroxin um 15% die Milchsäurebildung angeregt, das Dijodtyrosin ist bei der gleichen Konzentration wirkungslos, während Jodkali um 24% hemmt. Das Jodkali ist hier also ein Antagonist des Thyroxins. Bei der gleichen Konzentration finden wir in Versuch 3 gleichfalls eine Steigerung durch Thyroxin, eine Hemmung durch Jodkali und auch Dijodtyrosin, während in Versuch 2 Jodkali und Dijodtyrosin vollkommen unwirksam sind. Eine Anregung der Milchsäurebildung durch Jodkali finden wir lediglich bei der höchsten Konzentration 1.10^{-5} in Versuch 2 und Versuch 3 bei den Konzentrationen 1.10^{-15} und 1.10^{-7}. In allen Fällen ist das Jodkali erheblich schwächer wirksam als Dijodtyrosin und Thyroxin.

Versuchsreihe 2.

In den folgenden Versuchen wurde der Abbau der Glukose zu Milchsäure im Herzmuskel von Hund und Rind untersucht. Nach Untersuchungen von Haarmann[25]) ist der Skelettmuskel für diese Untersuchungen unbrauchbar, weil er nur geringe Milchsäuremengen aus Glukose nachbildet. Besonders geeignet ist der Herzmuskel des Hundes, der sehr leicht Glukose in Milchsäure umwandelt, nicht aber Glykogen.

Wie aus der Tabelle 2 hervorgeht, regt das Thyroxin in stärkeren Verdünnungen die Milchsäurebildung aus Glukose sehr stark an. Das Maximum der Milchsäurewerte liegt bei den Konzentrationen 1.10^{-17} bzw. 1.10^{-13}. Die Steigerungen betragen maximal 40%. In höheren Konzentrationen ist in den Versuchen 1, 2 und 3 die Thyroxinwirkung entgegengesetzt. Wir beobachten hier eine nicht unerhebliche Hemmung der Milchsäurebildung, die bereits bei der Verdünnung 1.10^{-11} 40% beträgt. Im Versuch 2 tritt auch durch höhere Thyroxinkonzentrationen keine Verschlechterung der Milchsäurebildung auf. Wir sehen aus diesen Versuchen, wie stark die individuellen Schwankungen in der Ansprechbarkeit auf Gifte selbst bei Verwendung des gleichen Organs derselben Tierart sind.

---

[25]) Haarmann: l. c.

Tabelle 2.

Herzmuskel. (Vers. 1 und 2: Hund, Vers. 3: Rind).

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure			Milchsäurebildung: % der Kontrolle		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		238	264	388	0	0	0
Nullversuch		248	378	405	2	20	9
Kontrolle (Glukose)		755	848	576	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-23}	764	—	580	102	—	102
	1.10^{-21}	790	890	572	107	107	98
	1.10^{-19}	802	872	590	111	104	107
	1.10^{-17}	960	948	615	140	117	121
	1.10^{-15}	796	972	566	110	121	95
	1.10^{-13}	742	1016	575	79	129	100
	1.10^{-11}	685	1008	550	86	127	86
	1.10^{-9}	680	984	535	85	123	78
	1.10^{-7}	680	972	542	85	121	82
	1.10^{-5}	575	871	556	65	104	88
Dijodtyrosin	1.10^{-23}	742	—	572	98	—	98
	1.10^{-21}	772	840	560	103	99	92
	1.10^{-19}	800	881	608	109	105	117
	1.10^{-17}	756	810	530	100	94	76
	1.10^{-15}	756	822	530	100	96	76
	1.10^{-13}	744	806	684	98	94	154
	1.10^{-11}	730	810	715	92	94	174
	1.10^{-9}	796	816	604	109	95	115
	1.10^{-7}	710	984	540	91	123	81
	1.10^{-5}	710	864	482	91	103	50
Jodkali	1.10^{-23}	766	—	576	102	—	100
	1.10^{-21}	748	830	595	99	97	110
	1.10^{-19}	685	600	474	87	58	46
	1.10^{-17}	652	570	514	80	53	67
	1.10^{-15}	642	724	540	78	79	81
	1.10^{-13}	698	786	540	89	90	81
	1.10^{-11}	654	954	634	81	118	131
	1.10^{-9}	595	936	560	69	115	92
	1.10^{-7}	710	696	572	91	74	98
	1.10^{-5}	720	600	576	93	58	100

Das Dijodtyrosin ist in den Versuchen mit Hundeherzen in allen Konzentrationen praktisch wirkungslos. Lediglich bei der Verdünnung 1.10^{-7} in Versuch 2 tritt eine Steigerung der Milchsäurebildung auf. Das Dijodtyrosin verhält sich in diesen Versuchen also vollkommen abweichend wie das Thyroxin. Ein Antagonismus zum Thyroxin ist nicht feststellbar.

Dagegen ist ein Antagonismus des Jodkali in diesen Versuchen sehr eindrucksvoll. Bereits in starken Verdünnungen beobachten wir hier eine recht erhebliche Hemmung der Milchsäurebildung, vor allen Dingen in den Konzentrationen, in denen die Milchsäurebildung durch Thyroxin gesteigert ist. In Versuch 1 hat die Konzentration 1.10^{-17} die Milchsäurebildung um 40% gegenüber der Kontrolle gesteigert, die gleiche Konzentration Jodkali aber um 20% gehemmt. In Versuch 2 lauten die entsprechenden Werte + 17% bzw. — 42%. Der gleiche Antagonismus findet sich auch in den Versuchen mit Rinderherzmuskel. Eine gesteigerte Milchsäurebildung finden wir bei der Konzentration des Jodkali 1.10^{-11} und gleichfalls durch Dijodtyrosin. Die prozentuale Milchsäurebildung schwankt deshalb sehr stark weil bereits geringe Änderungen der Milchsäurewerte die fast innerhalb der Fehlergrenzen der Methodik liegen, sich hier besonders stark auswirken.

Versuchsreihe 3.

In der gleichen Weise wie der Herzmuskel baut auch Hirngewebe Glukose leicht zu Milchsäure ab, während Glykogen nur geringe Milchsäuremengen liefert. Trotz der scheinbaren Gleichheit dieser Vorgänge in den beiden Organen besteht insofern ein prinzipieller Unterschied, als im Herzmuskel die Glukose über Hexosephosphorsäureester abgebaut wird, während im Hirngewebe Phosphat entbehrlich ist. Die beim Abbau der Glukose in den beiden Geweben wirkenden Fermente sind also verschieden. Es darf deshalb auch erwartet werden, daß die Wirkung von Giften verschieden ist.

Wie die Versuche der Tabelle 3 erkennen lassen, ist die Thyroxinwirkung in allen drei Versuchen recht einheitlich. In stärkeren Verdünnungen, maximal bei 1.10^{-17}, ist die Milchsäurebildung um 18 — 25% gesteigert und in dem Konzentrationsbereich 1.10^{-9} maximal gehemmt. Die Hemmungen machen 23 — 25% aus. Wir haben hier ein Verhalten, wie es der Umkehrwirkung von kleinen und großen Gaben im Sinne der Arndt-Schulz'schen Regel entspricht. In höheren Konzentrationen steigen die Milchsäurewerte wieder an.

Tabelle 3.

Hirn (Hund).

Versuchsanordnung		mg % Milchsäure			Milchsäurebildung: % der Kontrolle		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		150	196	156	0	0	0
Nullversuch		234	156	219	12	0	13
Kontrolle (Glukose)		849	672	651	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-23}	840	—	—	99	—	—
	1.10^{-21}	888	690	648	105	104	99
	1.10^{-19}	912	666	681	109	99	106
	1.10^{-17}	478	792	744	118	125	119
	1.10^{-15}	774	660	573	89	97	84
	1.10^{-13}	768	618	591	88	88	88
	$1\ 10^{-11}$	660	528	540	72	70	77
	1.10^{-9}	708	504	534	80	65	76
	1.10^{-7}	852	684	594	100	102	88
	1.10^{-5}	792	732	582	92	113	86
Dijodtyrosin	1.10^{-23}	840	—	—	99	—	—
	1.10^{-21}	888	648	660	100	95	102
	1.10^{-19}	912	756	696	97	118	109
	$1\ 10^{-17}$	478	816	744	92	130	119
	1.10^{-15}	774	768	621	92	120	94
	1.10^{-13}	768	720	636	87	110	97
	$1\ 10^{-11}$	660	648	573	88	95	84
	1.10^{-9}	708	567	615	87	78	93
	1.10^{-7}	852	690	606	85	105	91
	$1\ 10^{-5}$	792	540	519	72	72	73
Jodkali	1.10^{-23}	836	—	—	98	—	—
	1.10^{-21}	762	684	—	88	103	—
	$1\ 10^{-19}$	762	672	—	88	100	—
	1.10^{-17}	720	828	—	82	133	—
	1.10^{-15}	708	564	—	80	78	—
	1.10^{-13}	882	636	—	104	93	—
	1.10^{-11}	894	702	—	106	106	—
	1.10^{-9}	924	726	—	111	112	—
	1.10^{-7}	846	666	—	99	99	—
	1.10^{-5}	690	450	—	77	54	—

Die Dijodtyrosinwirkung findet gleichfalls mit Ausnahme von Versuch 1 ihren Ausdruck in einer Steigerung der Milchsäurebildung, deren Maximum gleichfalls bei der Konzentration 1.10^{-17} liegt. Die Mehrbildung von Milchsäure ist hier von der gleichen Größenordnung wie in den Thyroxinversuchen. In höheren Konzentrationen haben wir beim Thyroxin wie beim Dijodtyrosin eine Hemmung der Milchsäurebildung aufzuweisen. Ein Antagonismus zwischen Thyroxin und Dijodtyrosin besteht in diesen Versuchen wie in den Versuchen mit Skelettmuskel nicht.

Die Wirkung des Jodkali verläuft der Thyroxinwirkung annähernd entgegengesetzt: Hemmung durch starke Verdünnungen und leichte Förderung durch mittlere Konzentrationen. Das Maximum der Hemmung tritt bei einer Konzentration von 1.10^{-15} und 1.10^{-5} auf.

Versuchsreihe 4.

In der letzten Versuchsreihe wurde die Zuckerbildung aus Stärke durch Lebergewebe untersucht. Da die in der Leber enthaltenen Glykogenmengen sehr bald vollkommen in Glukose umgewandelt sind, erfolgt ein Zusatz von 5% löslicher Stärke. Nach den Erfahrungen des hiesigen Instituts verhält sich die lösliche Stärke wie Glykogen. Sie wurde deshalb anstelle von Glykogen verwandt, weil das Glykogen sehr teuer ist. Eine Bestimmung der Milchsäure erfolgte nicht, weil die Leber nach den Untersuchungen von Haarmann aus Glykogen und Glukose keine Milchsäure entstehen läßt.

Versuch 1 wurden mit Hundeleber, Versuch 2 und 3 mit Kaninchenleber angestellt. Aus Tabelle 4 geht hervor, daß die Wirkung der drei Jodverbindungen im Prinzip gleich ist. In keinem Falle tritt eine Hemmung der Zuckerbildung auf. Sehr stark vermehrt ist die Zuckerbildung vor allem im Versuch mit Hundeleber. Jodkali und Thyroxin sind stärker wirksam als Dijodtyrosin. Die fördernde Wirkung der Jodverbindungen beginnt bereits in den stärksten Verdünnungen. Das Maximum der Wirkung liegt bei mittleren Verdünnungen 10^{-11}, 1.10^{-15}. Die stärkste Steigerung macht beim Tyroxin 63%, beim Dijodtyrosin 88% und bei Jodkali 50% aus.

In den Versuchen mit Kaninchenleber sind die Einwirkungen der Jodverbindungen sehr viel schwächer. In Versuch 2 ist Thyroxin mit Ausnahme der höchsten Konzentration gänzlich unwirk-

sam. Das Gleiche gilt auch für stärkere Verdünnungen von Dijodtyrosin. In mittleren Konzentrationen tritt eine leichte Förderung durch Dijodtyrosin auf. Das Jodkali ist wie auch in den Versuchen mit Hundeleber den beiden anderen Jodverbindungen an Wirkungsstärke weit überlegen. In Versuch 3 hat das Thyroxin in den Konzentrationen 1.10^{-15} und 1.10^{-13} die Zuckerbildung leicht angeregt. Das Dijodtyrosin ist auch hier stärker wirksam als in den übrigen Versuchen. Ein Antagonismus zwischen Tyroxin und den beiden anderen Jodverbindungen besteht nicht.

Tabelle 4.

Leber. (Vers. 1: Hund, Vers. 2 und 3: Kaninchen).

Versuchsanordnung		mg % Glukose			Glukosebildung: % der Kontrolle		
		1	2	3	1	2	3
Direkter Versuch		3550	1710	2340	0	0	0
Nullversuch		3800	3260	3930	29	71	60
Kontrolle (Stärke)		4420	3990	4885	100	100	100
Thyroxin	1.10^{-21}	4380	3800	4810	95	96	97
	1.10^{-19}	4520	3890	4860	111	100	99
	1.10^{-17}	4740	3860	5010	137	99	104
	1.10^{-15}	4740	3840	5310	137	98	116
	1.10^{-13}	4970	3840	5130	163	98	109
	1.10^{-11}	4770	3840	5010	140	98	104
	1.10^{-9}	4560	3770	4890	116	95	100
	1.10^{-7}	4470	4060	4860	106	108	99
	1.10^{-5}	4770	4130	5190	140	111	112
Dijodtyrosin	1.10^{-21}	4350	3800	4770	92	96	91
	1.10^{-19}	5040	3800	5350	171	96	118
	1.10^{-17}	5170	3830	5550	186	97	126
	1.10^{-15}	5190	3740	5380	188	94	119
	1.10^{-13}	4860	3860	5130	151	99	109
	1.10^{-11}	4890	4190	—	154	114	—
	1.10^{-9}	4590	4250	5130	119	117	109
	1.10^{-7}	4600	4010	4920	121	106	101
	1.10^{-5}	4650	4030	4680	126	107	87
Jodkali	1.10^{-21}	4490	3840	—	108	98	—
	1.10^{-19}	4650	3940	—	126	102	—
	1.10^{-17}	5090	4030	—	178	107	—
	1.10^{-15}	5270	4500	—	197	128	—
	1.10^{-13}	5420	4510	—	215	129	—
	1.10^{-11}	5780	4570	—	256	131	—
	1.10^{-9}	4720	4060	—	134	108	—
	1.10^{-7}	4870	3880	—	152	104	—
	1.10^{-5}	5200	3740	—	190	94	—

Zusammenfassung.

Es wurde der Einfluß von Thyroxin, Dijodtyrosin und Jodkali auf einige anaerob verlaufende Spaltungsvorgänge des Kohlenhydratstoffwechsels im Gewebe untersucht. Geprüft wurde die Milchsäurebildung aus Glykogen im Skelettmuskel, aus Glukose im Herzmuskel und Hirn und die Zuckerbildung aus Stärke in der Leber. Die Milchsäurebildung wird durch Thyroxin besonders in stärkeren Verdünnungen angeregt und in höheren Konzentrationen besonders in Herz und Hirn gehemmt. Bei sehr hohen Tyroxinkonzentrationen steigen die Milchsäurewerte wieder an. Das Dijodtyrosin wirkt ähnlich wie das Thyroxin. Es kann also nicht als Antagonist des Thyroxins angesprochen werden. Der Einfluß von Jodiden auf die Milchsäurebildung ist sehr stark. Im Skelett- und Herzmuskel stehen die Hemmungswirkungen im Vordergrund, nur bei gewissen Konzentrationen tritt eine gesteigerte Milchsäurebildung auf. Bei diesen Stoffwechselvorgängen wirkt das Jodkali in gewissem Umfange als Antagonist des Thyroxins. Die Zuckerbildung in der Leber wird durch sämtliche Jodverbindungen nicht verhindert, sondern z. T. sehr erheblich gesteigert. Jodide sind wirksamer als Dijodtyrosin; Dijodtyrosin ist wirksamer als Thyroxin. Die Wirkung der untersuchten Jodverbindungen ist bereits in stärksten Verdünnungen nachweisbar.

Lebenslauf.

Am 12. 12. 1906 zu Greven i. Westf. geboren besuchte ich Volksschule und Gymnasium zu Burgsteinfurt i. Westf. und erhielt dort im Herbst 1926 mein Reifezeugnis. Das Studium der Medizin absolvierte ich an der Westfäl. Wilhelms-Universität zu Münster, wo ich sowohl Physikum als auch Staatsexamen mit dem Prädikat „Gut“ bestand, letzteres am 25. Juli 1933. Als Medizinalpraktikant war ich zunächst $3^1/_2$ Monate am Pharmakologischen Institut der Universität zu Münster / Westf., dann in der Zeit vom 15. Nov. 1933 bis 15. März 1934 an der chirurg. Abteilung des städtischen Urban-Krankenhauses zu Berlin und ebendort auf der internen Abteilung anschließend bis zum 25. März 1934 tätig. Zum 28. Juli 1934 erhielt ich meine Bestallung als Arzt und übernahm zum 1. August 1934 die Stelle eines Stationsarztes an der internen Abteilung des Gertraudenkrankenhauses zu Berlin-Wilm., die ich bis zum 15. September 1935 innehatte. Im Anschluß daran war ich als Hausarzt am Sanatorium: Dr. Vogeler zu Braunlage bis zum 28. Februar 1937 hauptsächlich mit der Behandlung innerer Erkrankungen beschäftigt. Hierauf machte ich in Vorbereitung der von mir angestrebten späteren Betätigung als praktischer Arzt die vorgeschriebene Landassistentenzeit vom 1. April 1937 bis 1. Juni 1937 in Oderberg / Mark und betätigte mich in der Zeit vom 15. September 1937 bis 30. November 1937 als Volontärassistent der geburtshilflichen Abteilung des Rudolf-Virchow-Krankenhauses zu Berlin.